

Dawki pośrednie rosuvastatyn w praktyce klinicznej — od teorii, przez EBM, do wskazówek terapeutycznych

Intermediate doses of rosuvastatins in clinical practice — from theory, to EBM data and therapeutic indications

Krzysztof J. Filipiak, Michał Walczewski

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Na rynku farmaceutycznym funkcjonują tak zwane pośrednie dawki statyn, w tym pośrednie dawki najsukciejniejszej obecnie statyny — rosuvastatyny (dawki 15 mg i 30 mg). W badaniu ROSU-PATH populację około 500 pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przyjmujących rosuvastatynę w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej, podzielono na 2 grupy według sposobu dawkowania leku. W 1. grupie stosowano dawkowanie standardowe — 10 mg–20 mg–40 mg. W 2. grupie dawkowanie było alternatywne — 15 mg–30 mg–40 mg. Pacjentów poddawano badaniu lekarskiemu odpowiednio w 0.–4.–8.–12. tygodniu leczenia. Grupa ze standardowym dawkowaniem uzyskała gorsze obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, mniej skuteczne obniżenie cholesterolu frakcji LDL, a także mniejszy przyrost wartości cholesterolu frakcji HDL.

W artykule omówiono miejsce pośrednich dawek statyn w kontekście aktualnych zaleceń terapeutycznych i dowodów opartych na dowodach naukowych (EBM) co do stosowania statyn w praktyce klinicznej. Pośrednie dawki statyn powinny znaleźć istotne miejsce we współczesnej praktyce klinicznej i mogą posłużyć do wprowadzenia nowego modelu indywidualizowania terapii statynowej. Wstępne wyniki badania ROSU-PATH, służącego ocenie inicjowania terapii pośrednimi dawkami rosuvastatyny („szlak 15–30”), wskazują na rosnącą potrzebę coraz szerszego stosowania tej formy terapii.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (1), 8–14

Słowa kluczowe: rosuvastatyna, dawki pośrednie, EBM

ABSTRACT

Intermediate doses of statin are available on the pharmaceutical market, including the intermediate doses of the most potent one — rosuvastatin (daily doses 15 mg and 30 mg). In the ROSU-PATH trial population of about 500 high cardiovascular risk patients receiving statin therapy in primary and secondary

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak, FESC
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel.: 22 599 19 58, faks: 48 22 599 19 57
e-mail: krzysztof.filipiak@wum.edu.pl

prevention was divided in 2 groups according to drug titration scheme. First group of patients was treated with standard titration scheme 10 mg–20 mg–40 mg. In the second group, alternative scheme 15 mg–30 mg–40 mg was used. All patients underwent medical examination at weeks 0, 4, 8 and 12. Standard titration group obtained lower reduction in total cholesterol and LDL-cholesterol as well as lower increase in HDL-cholesterol.

This article describes intermediate doses of statins in the context of current therapeutic indications and evidence-based medicine (EBM) data concerning use of statins in everyday practice. Intermediate doses of statins should acquire an important role in modern clinical practice and may lead to implementation of a new, patient-individualized statin therapy model. Interim results of the ROSU-PATH trial investigating alternative titration scheme (“15–30 scheme”) indicate growing need for a wider use of this form of therapy.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (1), 8–14

Key words: rosuvastatin, intermediate doses, EBM

STATYNY WE WSPÓŁCZESNEJ PRAKTYCE KLINICZNEJ

Na świecie nadal odnotowuje się zjawisko niewystarczającego przepisywania statyn, szczególnie pacjentom z grup wysokiego ryzyka [1, 2]. Jednym ze sposobów poprawy efektów terapii hipolipemizującej proponowanym przez firmy farmaceutyczne, jest wprowadzenie nowych, pośrednich dawek leków. Przykładem jest rosuvastatyna w dawkach 15 mg i 30 mg. Czy są już naukowe dowody na to, że stosowanie takich dawek statyn ma uzasadnienie w praktyce klinicznej? A, co więcej, czy mogą one pomóc w opracowywaniu terapii zindywidualizowanej dla każdego chorego?

Według Światowej Organizacji Zdrowia choroby układu sercowo-naczyniowego nadal są główną przyczyną zgonów na świecie [3]. Około 17,5 mln osób w 2012 roku zmarło z ich powodu, co oznacza, że 3 na 10 zgonów było spowodowanych właśnie przez nie. Hipercholesterolemia jest jednym z głównych czynników ryzyka chorób układu krążenia [4]. Wysokie osoczowe stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) korelują dodatnio ze znacznym ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, a obniżanie stężenia LDL-C jest jednym z podstawowych paradygmatów terapii i prewencji schorzeń układu sercowo-naczyniowego [5–8]. Statyny pozostają najczęściej sprzedawanymi na świecie preparatami z grupy leków obniżających stężenie cholesterolu [9]. Podstawą ich działania jest blokowanie szlaku mewalonianowego syntezy cholesterolu poprzez hamowanie enzymu — reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylokoenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl*

coenzyme A). Laboratoryjny wykładnik działania statyn to przede wszystkim obniżenie osoczowego stężenia LDL-C [10]. Według przeglądów systematycznych z bazy *Cochrane*, stosując statyny o najwyższym potencjale hipolipemizującym w dużych dawkach, można osiągnąć średnio obniżenie stężenia LDL-C o 53,5% za pomocą atorwastatyny i o 55% przy użyciu rosuvastatyny [11, 12].

SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO STATYN

W metaanalizie 92 randomizowanych badań klinicznych obejmującej 199 721 pacjentów, opublikowanej w sierpniu 2013 roku, udowodniono znaczący spadek liczby incydentów sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w grupach chorych przyjmujących statyny w ramach prewencji wtórnej oraz pierwotnej [13]. W innych metaanalizach badań potwierdzono redukcję śmiertelności całkowitej oraz występowania chorób układu krążenia, choroby wieńcowej i udaru mózgu u osób bez wcześniejszych objawów chorób układu sercowo-naczyniowego, jeżeli stosują leki z tej grupy [14]. Jednocześnie wykazano niewielką liczbę działań niepożądanych i duże bezpieczeństwo tej grupy leków. Metaanaliza 135 badań (246 955 chorych) dowiodła, że stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA nie wiąże się z istotnym statystycznie występowaniem miopatii, bólów mięśniowych, rhabdomyolizy ani choroby nowotworowej [15]. Badacze z londyńskiego *National Heart and Lung Institute* (NHLI) w metaanalizie 29 randomizowanych badań klinicznych (RCT, *randomized clinical trial*) obejmujących 83 880 pacjentów wykazali, że niepożądane działania statyn występowały u 14,6% przyjmujących te

leki i 14,9% pacjentów przyjmujących placebo w grupach poddanych prewencji pierwotnej. W odniesieniu do prewencji wtórnej wyniki były podobne [16, 17]. Jak skomentował Judith Finegold z NHLL, „większość ludzi w ogólnej populacji, wielokrotnie wypełniając ten sam szczegółowy kwestionariusz, nie będzie się czuła znakomicie pod każdym względem każdego dnia. Dlaczego więc mają nagle czuć się dobrze, jeśli przyjmą tabletkę, przed którą zostali ostrzeżeni, że może wywoływać działania niepożądane?” [17]. Czyżby więc dotychczasowe dane o działaniach niepożądanych statyn były nieco przesadzone?

Według metaanaliz i dużych klinicznych badań lekarz, przepisując statyny, powinien w zasadzie się obawiać jedynie dwóch możliwych działań niepożądanych — ryzyka wystąpienia cukrzycy w okresie wielu lat terapii oraz wzrostu aktywności transferaz wątrobowych w związku z terapią lekami z tej grupy. Należy jednak podkreślić, że ryzyko to na poziomie populacyjnym jest znacząco niższe niż korzyści wynikające z leczenia statynami [15, 18]. W przywołanej wcześniej metaanalizie badań dotyczących pierwotnej i wtórnej prewencji ryzyka zachorowania na cukrzycę wynosiło 3% u pacjentów leczonych statynami i 2,4% w grupie otrzymującej placebo [15]. Naukowcy z oksfordzkiej grupy *Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators*, badając populację około 170 000 chorych, wykazali, że ryzyko, które wynika z zachorowania na cukrzycę z powodu przyjmowania statyn przez 5 lat, jest 50 razy niższe niż korzyści ze stosowania tej terapii [19]. Co więcej, długoletnie obserwacje wskazują, że stosunek ten się zwiększa wraz z długością terapii, a korzyści utrzymują się nawet do 5 lat po jej zakończeniu. Inni badacze wyliczyli, że trzeba leczyć 255 pacjentów przez 4 lata, aby jedna z tych osób zachorowała na cukrzycę z powodu farmakoterapii. W tym samym czasie leczenie to pozwoli zapobiec w tej grupie kombinacji ponad 5 dużych zdarzeń wieńcowych (zgon wieńcowy lub zawał serca) [20]. Statyny wykazują również ogromne korzyści u chorych na cukrzycę — historyczne już badanie CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) komisja etyczna przerwała 2 lata przed wstępnie planowanym zakończeniem ze względu na korzyści w badanej grupie chorych na cukrzycę typu 2 przyjmujących 10 mg atorwastatyny/dobę [21].

Mamy wiele dowodów na to, że stosowanie statyn w odpowiednio dobranych dawkach jest skuteczne, a przede wszystkim bezpieczne. Korzyści zdecydowanie przeważają nad ryzykiem i — co wymaga podkreślenia — dziś nie jesteśmy w stanie stwierdzić, czy wykazany

słaby efekt diabetogenny statyn jest skutkiem działania farmakologicznego leków z tej grupy czy może pewnych uwarunkowań genetycznych, a wręcz innych czynników [22, 23].

W opublikowanym w czerwcu 2014 roku raporcie amerykańskiej grupy *Statin Liver Task Force* połączono przejrzyste napisane wytyczne i odpowiedzi na najważniejsze w praktyce klinicznej pytania dotyczące stosowania statyn w kontekście chorób wątroby [24]. Czytamy w nim, że statyny mogą się wiązać z podwyższeniem aktywności aminaz wątrobowych i jest to efekt klasy; mogą również doprowadzać do niewydolności wątroby, jednak efekty te są tak rzadkie, że w zasadzie nieistotne klinicznie. Obserwując znaczny wzrost aktywności enzymów wątrobowych u pacjenta przyjmującego statyny, lekarz w pierwszej kolejności powinien się skupić na wykluczeniu innych częstych etiologii chorób wątroby, a dopiero później podejrzewać statyny o przyczynę tego stanu. W wytycznych podtrzymano rekomendacje znane z innych wytycznych wskazujących, że badanie aktywności enzymów wątrobowych w trakcie leczenia statynami nie jest zalecane, warto jednak je wykonać przed rozpoczęciem terapii. W raporcie czytamy również, że przeciwwskazaniami do stosowania statyn są ostra niewydolność oraz zdekompensowana marskość wątroby. Skompensowana marskość i przewlekła choroba wątroby nie są przeciwwskazaniami. Statyny są zatem przeciwwskazane tylko u pacjentów z czynną chorobą wątroby, w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem powyżej górnej granicy normy aktywności jednej z nich. Podsumowując i przytaczając słowa autorów raportu, statyny mają niewielki związek z chorobami wątroby, a ryzyko z tym związane jest wielokrotnie niższe niż wszystkie korzyści wynikające ze stosowania tej grupy leków.

Osobną grupą pacjentów są chorzy z zaburzeniami czynności nerek, w odniesieniu do których miejsce statyn jest cały czas przedmiotem wielu dyskusji. Metaanalizy wykazują istotne statystycznie renoprotekcyjne działanie statyn poprzez spowolnienie spadku przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) w przypadku stosowania atorwastatyny i rosuwastatyny [25]. Największe dawki rosuwastatyny (40 mg/d.) mogą kazuistycznie powodować proteinurię i są przeciwwskazane u pacjentów z niewydolnością nerek [25]. U pacjentów bez wykładników upośledzonej funkcji nerek nie obserwowano uszkodzenia tego narządu w wyniku terapii rosuwastatyną w tej dawce [26]. Potwierdza to słuszność

Tabela 1. Zalecenia strategii terapeutycznej zależnie do stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) i całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego (na podstawie [27])

Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe SCORE	Stężenie LDL-C [mg/dl (mmol/l)]				
	< 70 (< 1,8)	70 do < 100 (1,8 do < 2,5)	100 do < 155 (2,5 do < 4,0)	155 do < 190 (4,0 do < 4,9)	> 190 (> 4,9)
< 1	Bez interwencji	Bez interwencji	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ farmakoterapię
≥ 1 < 5	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ farmakoterapię	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ farmakoterapię	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ farmakoterapię
≥ 5 < 10	Zmiana stylu życia, rozważ farmakoterapię	Zmiana stylu życia, rozważ farmakoterapię	Zmiana stylu życia, natychmiastowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia, natychmiastowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia, natychmiastowa farmakoterapia
≥ 10 lub bardzo wysokie ryzyko	Zmiana stylu życia, rozważ farmakoterapię	Zmiana stylu życia, natychmiastowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia, natychmiastowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia, natychmiastowa farmakoterapia	Zmiana stylu życia, natychmiastowa farmakoterapia

obowiązujących zaleceń klinicznych, według których dawki rosuvastatyny co najmniej 30 mg są przeciwwskazane u chorych z umiarkowaną chorobą nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min), a terapię u tych pacjentów powinno się rozpoczynać od mniejszych dawek.

STATYNY W ŚWIETLE WYTYCZNYCH

Najnowsze wytyczne *American College of Cardiology* (ACC) i *American Heart Association* (AHA) z listopada 2013 roku przynoszą istotne zmiany w stosunku do poprzedniego dokumentu — *Adult Treatment Panel III* (ATP III) i klasyfikują potencjalnych chorych do leczenia na podstawie stężenia LDL-C oraz ryzyka zgonu wyliczanego według specjalnie zaprojektowanego kalkulatora ryzyka [8]. Warto jednak pamiętać, że nie powinny być stosowane w Europie, co jednoznacznie wynika z ustaleń europejskich i polskich gremiów kardiologicznych.

Europejscy eksperci w komentarzu do nowych wytycznych ACC/AHA wskazują na konieczność i zasadność stosowania dotychczasowych wytycznych *European Society of Cardiology* (ESC). W tych wytycznych zidentyfikowano grupy pacjentów, u których należy rozważyć różne strategie interwencji zależnie od osoczowego stężenia LDL-C oraz 10-letniego ryzyka zgonu wyliczonego według europejskiej karty SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*). Eksperci europejscy podkreślają potrzebę uwzględniania celów terapeutycznych w zakresie LDL-C, identyfikując grupy ryzyka, w których konkretne cele mają zostać osiągnięte [27]:

- 1) ryzyko bardzo duże** (pacjenci z chorobą układu sercowo-naczyniowego lub jej ekwiwalentem epidemiologicznym: cukrzyca typu 1 lub 2 obciążeni ≥ 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego lub z uszkodzeniem narządowym, przewlekłą chorobą nerek [CKD, *chronic kidney disease*] z GFR < 30 ml/min/1,73 m², a także osoby bez tych chorób obciążone ≥ 10-procentowym ryzykiem zgonu sercowo-naczyniowego w ciągu 10 lat wg karty SCORE — docelowo stężenie LDL-C < 70 mg/dl);
- 2) ryzyko duże** (dyslipidemia rodzinna, ciężkie nadciśnienie tętnicze, cukrzyca bez dodatkowych czynników ryzyka i uszkodzenia narządowego oraz CKD z GFR 30–59 ml/min/1,73 m², a także osoby obciążone ryzykiem zgonu 5–9% wg karty SCORE — docelowo stężenie LDL-C < 100 mg/dl);
- 3) ryzyko umiarkowane i małe** (ryzyko zgonu < 5% wg karty SCORE — docelowo stężenie LDL-C < 115 mg/dl).

W tabeli 1 przypomniano najważniejsze zalecenia ESC dotyczące strategii postępowania hipolipemizującego u wyżej wymienionych osób.

INDYWIDUALIZACJA DAWKOWANIA STATYN

W praktyce klinicznej statyny mogą obniżać stężenie LDL-C o kilkadziesiąt procent zależnie od dawek [28, 29]. Systematyczny przegląd 60 randomizowanych badań klinicznych i 15 najistotniejszych artykułów dotyczących statyn wykazał, że stosowanie dawki większej lub równej

20 mg rosuwastatyny lub atorwastatyny dziennie mogło obniżyć stężenie LDL-C o ponad 40%; 10 mg atorwastatyny, 80 mg fluwastatyny, 40–80 mg lowastatyny i 20 mg simwastatyny dziennie mogło obniżyć wartość LDL-C o 30–40%, a 40 mg fluwastatyny, 10–20 mg lowastatyny, 20–40 mg prawastatyny i 10 mg simwastatyny — o 20–30% [30, 31].

W metaanalizie bazy danych pacjentów VOYAGER (służącej porównaniu chorych przyjmujących rosuwastatynę, atorwastatynę i simwastatynę) wykazano, że podwojenie dawki statyn wiązało się z obniżeniem wartości LDL-C o dalsze 4–6% [32]. Wyniki innej metaanalizy wskazały, że rosuwastatyna i simwastatyna mają pozytywny wpływ na stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) — w obu przypadkach silniejszy niż atorwastatyna. Wraz ze zwiększeniem dawki rosuwastatyny z 5 do 40 mg/dobę wzrost stężenia HDL-C kształtował się na poziomie 5,5–7,9%. W przypadku atorwastatyny było to 4,5% przy dawce 10 mg/dobę i 2,3% w przypadku dawki 80 mg/dobę [33].

Rosuwastatyna i atorwastatyna w dużych dawkach mogą obniżyć stężenie LDL-C o ponad 50% [11, 12]. Każde 30 mg/dl (lub 0,78 mmol/l) LDL-C więcej to wzrost względnego ryzyka choroby naczyń wieńcowych o 30% [34]. Mamy coraz więcej dowodów na to, że im niższe stężenie LDL-C zostanie osiągnięte w ramach terapii statynami, tym bardziej skorzystają na tym pacjenci. Na podstawie metaanalizy obejmującej 155 573 osobolat (38 153 pacjentów), opublikowanej w sierpniu 2014, wiadomo, że u chorych, którzy osiągnęli stężenia LDL-C poniżej 50 mg/dl ($n = 4375$), zaobserwowano redukcję o 56% występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, redukcję zdarzeń wieńcowych o 53% i 64-procentowe zmniejszenie występowania udarów mózgu i przejściowych incydentów niedokrwiennych ośrodkowego układu nerwowego w stosunku do grupy referencyjnej, nieskutecznie leczonej statynami [35]. Dla porównania, w grupie ze stężeniem LDL-C w zakresie 50–75 mg/dl ($n = 10 395$) redukcje wynosiły odpowiednio 49%, 47% i 54%. Mamy więc faktyczne dowody na korzyść z obniżania stężenia LDL-C nawet poniżej ustalanych do tej pory celów terapeutycznych. Być może jednak nie wszystkim pacjentom jesteśmy w stanie zaoferować od razu duże dawki silnych statyn. Dla wielu z nich dobrą opcją terapeutyczną może się okazać zastosowanie pośrednich dawek dobrze przebadanych i skutecznych statyn, które u części chorych wystarczą do osiągnięcia aktualnie zalecanych celów terapeutycznych.

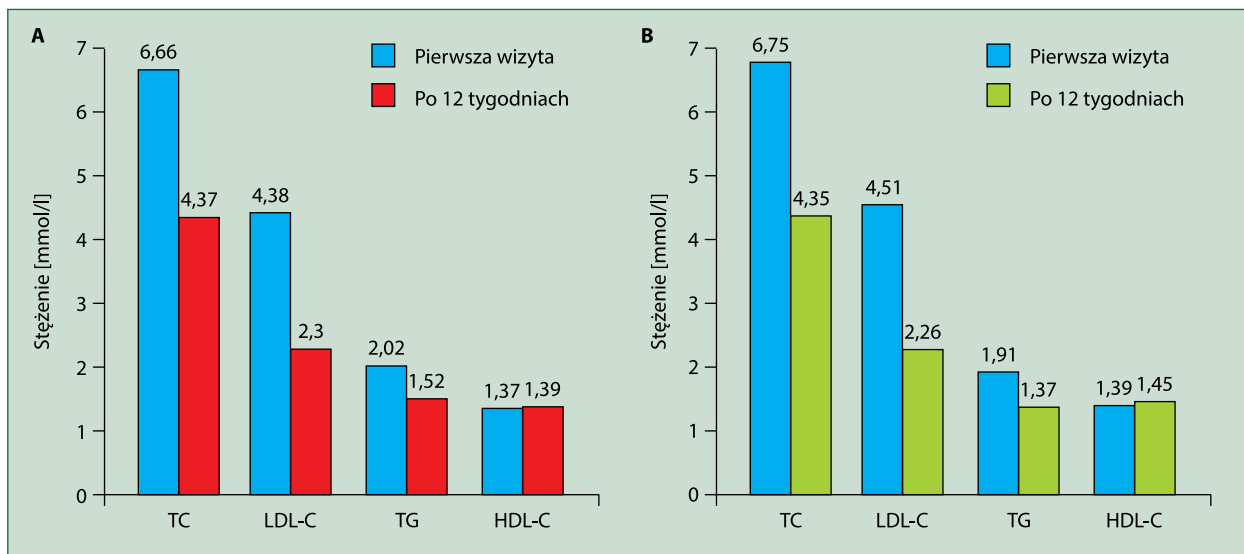
NOWE ROZWIĄZANIA — POŚREDNIE DAWKI STATYN

Obecne na polskim rynku pośrednie dawki rosuwastatyny — 15 mg i 30 mg — stanowią istotne wzbogacenie armamentarium lekowego tej grupy środków farmaceutycznych. Celem toczącego się dużego badania klinicznego, obejmującego pacjentów z Chorwacji, Czech, Węgier, Rumunii, Rosji, Słowenii i Ukrainy, jest bezpośrednie porównanie efektów terapii między dawkowaniem klasycznym (dawki 10–20–40) a dawkowaniem opartym na „dawkach pośrednich” (15–30–40).

W badaniu ROSU-PATH (*The Efficacy and Safety of ROSUvastatin Dose Titration in the Treatment of PATients with Hyperlipidemia*) populację około 500 pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, przyjmujących rosuwastatynę w ramach prewencji pierwotnej i wtórnej, podzielono na 2 grupy według sposobu dawkowania leku. W 1. grupie stosowano dawkowanie standardowe — 10 mg–20 mg–40 mg. W 2. Grupie dawkowanie było alternatywne — 15 mg–30 mg–40 mg. Pacjentów poddawano badaniu lekarskiemu odpowiednio w 0.–4.–8.–12. tygodniu leczenia. Podczas pierwszej wizyty pacjentów objęto randomizacją do grupy przyjmującej 10 mg lub 15 mg rosuwastatyny, a w badaniach w kolejnych tygodniach dawki zwiększano bądź utrzymywano w zależności od tego, czy były osiągnięte cele terapeutyczne LDL-C zgodne z wytycznymi ESC z 2011 roku [36].

W 12. tygodniu wstępnie podsumowano wyniki. Grupa ze standardowym dawkowaniem uzyskała obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego (TC, *total cholesterol*) o 34,4%, LDL-C — o 47,6%, a triglicerydów (TG, *triglycerides*) — o 24,8% oraz wzrost wartości HDL-C o 1,3%. W grupie z dawkowaniem alternatywnym uzyskano obniżenie stężenia TC o 35,6%, LDL-C — o 49,7%, zaś TG — o 28,3% oraz wzrost stężenia HDL-C o 4,4%. Biorąc pod uwagę średnie obniżenie stężenia LDL-C zależnie od dawki w 1. grupie, 10 mg redukowało je o 40,7%, 20 mg — o 45,7%, a 40 mg — o 51,3%. W dawkowaniu alternatywnym uzyskano obniżenie wartości LDL-C przy dawce 15 mg o 49,0%, przy 30 mg — o 49,8%, a przy 40 mg — o 48,1%. Średnia dawka dobową rosuwastatyny dla wszystkich pacjentów w tym badaniu to 22,1 mg; w 1. grupie — 20,5 mg, w 2. grupie natomiast — 23,7 mg (ryc. 1).

Uzyskane wyniki są zgodne z dotychczasową wiedzą — większa dawka statyn, wynikająca ze stosowania dawek pośrednich, powoduje silniejszy wpływ na stężenia cholesterolu, a co za tym idzie większą skuteczność w dążeniu do celów terapeutycznych. Wydaje się, że inicjowanie terapii „szlakiem 15–30” okaże się bardziej



Rycina 1. Porównanie wyników obu grup badania ROSU-PATH (na podstawie [36]); **A.** Dawkowanie standardowe; **B.** Dawkowanie alternatywne; TC (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o małej gęstości; TG (*triglycerides*) — triglicerydy; HDL-C (*high-density lipoprotein cholesterol*) — cholesterol frakcji lipoprotein o dużej gęstości

Tabela 2. Zalecenia strategii terapeutycznej zależnie od stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o małej gęstości (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) i całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego z uwzględnieniem szerokiej gamy dostępnych na rynku preparatów rosuwastatyny (R) i atorwastatyny (A). Autorska propozycja stosowania konkretnych dawek R oraz A

Całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe SCORE	Stężenie LDL-C [mg/dl (mmol/l)]				
	< 70 (< 1,8)	70 do < 100 (1,8 do < 2,5)	100 do < 155 (2,5 do < 4,0)	155 do < 190 (4,0 do < 4,9)	> 190 (> 4,9)
< 1	Bez interwencji	Bez interwencji	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ R15
≥ 1 < 5	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ A40	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ R15	Zmiana stylu życia, w przypadku niepowodzenia rozważ R20
≥ 5 < 10	Zmiana stylu życia, rozważ A20	Zmiana stylu życia, rozważ A30	Zmiana stylu życia oraz natychmiastowo R15	Zmiana stylu życia oraz natychmiastowo R20	Zmiana stylu życia oraz natychmiastowo R30
≥ 10 lub bardzo wysokie ryzyko	Zmiana stylu życia, rozważ A30	Zmiana stylu życia oraz natychmiastowo A60	Zmiana stylu życia oraz natychmiastowo R20	Zmiana stylu życia oraz natychmiastowo R30	Zmiana stylu życia oraz natychmiastowo R40

skuteczne i celowe niż „szlakiem 10–20” w odniesieniu do rosuwastatyny.

INKORPORACJA DAWEK POŚREDNICH DO CODZIENNEJ PRAKTYKI LECZENIA STATYNAMI

Wykorzystując szersze armamentarium pośrednich dawek statyn — w tym coraz bardziej popularnych w Polsce dawek 15 mg i 30 mg rosuwastatyny — warto pamiętać, że indywidualizacji dawkowania statyn można dokonać z zastosowaniem właśnie tych dawek. Naszą

autorską propozycję takiej indywidualizacji, naniesioną na tabelę z wytycznych ESC z 2011 roku, przedstawiono w tabeli 2.

PODSUMOWANIE

Dawki pośrednie statyn — w tym zwłaszcza najważniejszej i najskuteczniejszej z punktu widzenia aktualnych zaleceń statyny (rosuwastatyny) — powinny znaleźć istotne miejsce we współczesnej praktyce klinicznej i mogą posłużyć do wprowadzenia nowego modelu

indywidualizowania terapii statynowej. Wstępne wyniki nowego badania ROSU-PATH, poświęconego ocenie inicjowania terapii pośrednimi dawkami rosuwastatyny („szlak 15–30”), również wskazują na rosnącą potrzebę coraz szerszego stosowania tej formy terapii.

Dawka 30 mg rosuwastatyny mogłaby się stać powszechnie stosowaną, przeznaczoną zarówno dla pacjenta z grupy wysokiego, jak i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, jako dawka o potencjalnie porównywalnym z 80 mg atorwastatyny. Dawka 15 mg rosuwastatyny mogłaby być natomiast preferowana do stosowania w szerokiej grupie pacjentów cechujących się umiarkowanym i u części chorych obciążonym wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

PIŚMIENNICTWO

1. Van Staa T.P., Smeeth L., Ng E.S.W. i wsp. The efficiency of cardiovascular risk assessment: do the right patients get statin treatment? *Heart* 2013; 99: 1597–1602.
2. Gamboa C.M., Safford M.M., Levitan E.B. i wsp. Statin underuse and low prevalence of LDL-C control among U.S. adults at high risk of coronary heart disease. *Am. J. Med. Sci.* 2014; 348: 108–114.
3. World Health Organisation. The top 10 causes of death: fact sheet N°310. 2013. Dostępny na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Dostęp: 20.12.2014.
4. Berry J., Dyer A., Cai X. i wsp. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 321–329.
5. Wilson P.W., Garrison R.J., Castelli W.P. i wsp. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterol. *Am. J. Cardiol.* 1980; 46: 649–654.
6. Di Angelantonio E., Sarwar N., Perry P. i wsp. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000.
7. Perk J., De Backer G., Gohlke H. i wsp. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Atherosclerosis* 2012; 223: 1–68.
8. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. i wsp. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 129: S1–S45.
9. Colbert J.D., Stone J. Statin use and the risk of incident diabetes mellitus: a review of the literature. *Can. J. Cardiol.* 2012; 28: 581–589.
10. Fang S.Y., Roan J.N., Luo C.Y. i wsp. Pleiotropic vascular protective effects of statins in perioperative medicine. *Acta Anaesthesiol. Taiwan* 2013; 51: 120–126.
11. Adams S.P., Tsang M., Wright J.M. Lipid lowering efficacy of atorvastatin. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 12: CD008226. doi: 10.1002/14651858.CD008226.pub2.
12. Adams S.P., Sekhon S.S., Wright J.M. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 11: CD010254. doi: 10.1002/14651858.CD010254.pub2.
13. Naci H., Brugts J., Fleurence R. i wsp. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2013; 20: 641–657.
14. Taylor F., Huffman M.D., Macedo A.F. i wsp. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 1: CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5.
15. Naci H., Brugts J., Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2013; 6: 390–399.
16. Finegold J.A., Manisty C.H., Goldacre B. i wsp. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2014; 21: 464–474.
17. Wise J. Statins may have fewer side effects than is claimed, meta-analysis finds. *BMJ* 2014; 348: g2151.
18. Ridker P.M. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet* 2014; 384: 607–617.
19. Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L. i wsp. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–590.
20. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. i wsp. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
21. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. i wsp. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
22. Sattar N., Taskinen M.R. Statins are diabetogenic-myth or reality? *Atheroscler. Suppl.* 2012; 13: 1–10.
23. Kawada T. The effect of statin on the incidence of diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112: 614.
24. Bays H., Cohen D.E., Chalasani N. i wsp. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8: S47–S57.
25. Savarese G., Musella F., Volpe M. i wsp. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: a meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167: 2482–2489.
26. Stein E.A., Vidt D.G., Shepherd J. i wsp. Renal safety of intensive cholesterol-lowering treatment with rosuvastatin: A retrospective analysis of renal adverse events among 40,600 participants in the rosuvastatin clinical development program. *Atherosclerosis* 2012; 221: 471–477.
27. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. i wsp. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* [Internet] 2011; 32: 1769–1818.
28. Kelley C., Helfand M., Good C. i wsp. Drug class review: hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins). VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and Medical Advisory Panel. 2002. Dostępny na: <http://www.pbm.va.gov/PBM/clinicalguidance/drugclassreviews/HMGCoAReductaseInhibitorsStatinsDrugClassReviewandAppendices.pdf>. Dostęp: 21.12.2014.
29. Oregon Health Resources Commission. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) Subcommittee Report. 2002. Dostępny na: <http://library.state.or.us/repository/2010/201005201239404/index.pdf>. Dostęp: 21.12.2014.
30. Takagi H., Niwa M., Mizuno Y. i wsp. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin on small dense low-density lipoprotein: a meta-analysis of randomized trials. *Heart Vessels* 2014; 29: 287–299.
31. Weng T.C., Yang Y.H.K., Lin S.J. i wsp. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2010; 35: 139–151.
32. Nicholls S.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M. i wsp. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am. J. Cardiol.* 2010; 105: 69–76.
33. Barter P.J., Brandrup-Wognsen G., Palmer M.K. i wsp. Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J. Lipid. Res.* 2010; 51: 1546–1553.
34. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. i wsp. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39.
35. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S. i wsp. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 485–494.
36. Brus S. Clinical evidence of the efficacy of Krka's rosuvastatin in the treatment of hyperlipidemia with focus on additional doses. *Krka Med. Farm.* 2014; 26: 62–71.